

TRANSLATION FROM FRENCH

[19] FRENCH REPUBLIC

NATIONAL INSTITUTE
OF INDUSTRIAL PROPERTY

PARIS

[11] Publication No.: **2 547 501**
(To be used only for reproduction orders.)[21] National registration No.: **83 09918**[51] Int. Cl.³: A 61 K 47/00, 9/46.[12] **PATENT OF INVENTION APPLICATION** **A1**

[22] Filing date: June 15, 1983

[30] Priority

[43] Date application was laid open for public
inspection: BOPI "Brevets" No. 51 of December
21, 1984

[60] References to other related national documents:

[71] Applicant(s): **LABORATORIES
D'OPOCHIMIOThERAPIE. - FR.**

[72] Inventor(s) Jean-Claude Donzeau

[73] Owner(s):

[74] Professional representative(s): Beau de Loménie

[54] **Effervescent excipient without alkaline-earth metals containing carbonated compounds of arginine and an acid, and corresponding effervescent tablets.**[57] The excipient consists of carbonated derivatives
of arginine combined with an acid.The carbonated derivatives are obtained by
bubbling CO₂ through an aqueous solution of arginine.

Tablets without alkaline-earth metals releasing arginine.

Effervescent excipient without alkaline-earth metals containing carbonated compounds and an acid, and corresponding effervescent tablets.

The present invention relates to effervescent tablets useful in pharmacy, containing carbonated compounds of arginine.

It may of interest to have available effervescent tablets containing neither alkaline ions nor alkaline-earth ions. It may be of further interest to have available effervescent pharmaceuticals containing arginine, the latter amino acid being used alone or in combination with other active principles known to be compatible.

The object of the present invention are pharmaceutical compositions which are supplied in the form of effervescent products (such as tablets) and that contain, as effervescent excipient, carbonated compounds of arginine and an acid.

It has been found that by reacting arginine with carbon dioxide one can obtain carbonated derivatives of arginine and that such derivatives can, in contact with acid water, decompose and yield, on the one hand, arginine and, on the other, carbon dioxide, which, when emitted, gives the product an effervescent character. It has thus been found that by combining said carbonated arginine with a solid acid, such as citric acid, in a solid pharmaceutical composition, it is possible to produce effervescent pharmaceutical preparations releasing arginine. Such pharmaceutical compositions can, of course, contain active principles other than arginine, in which case the carbonated compounds of arginine according to the invention would be used only as a convenient means for producing effervescent tablets free of alkaline or alkaline-earth ions.

Carbonated derivatives of arginine are prepared by bringing arginine in contact with carbon dioxide gas in any form. The best way to effect such contact of the reagents is to proceed in an arginine-dissolving liquid medium; such a medium is advantageously water.

Arginine is known to have a relatively low solubility in water, but it has been found that the arginine carbonation reaction as mentioned above yields carbonated compounds of arginine that are more soluble in water than arginine.

The carbonated derivatives of arginine will therefore be prepared by first producing an aqueous solution with the highest possible arginine concentration and then adding carbon dioxide gas to this aqueous solution and by gradually and preferably simultaneously adding arginine and carbon dioxide gas until a relatively concentrated viscous solution of arginine carbonated products is obtained. This viscous solution is then dried and the solid product obtained is reduced to powder.

To increase the solubility of the arginine and/or the carbonated arginine in water, it may be helpful to heat the medium slightly, for example, to about 35 to 45°C.

Any known process for the desiccation of products of this type can be used to effect the desiccation of the viscous solution obtained, provided that the process does not lead to the decomposition of the carbonated arginine products or to a decomposition of the arginine. Such

desiccation can be effected, for example, by means of thin-layer apparatus at a temperature of about 60 to 90°C, or by lyophilization.

The carbonated arginine compounds thus obtained are probably mixtures of various products (for example, isomers) resulting from the reaction of the amine functions of the starting material with the carbon dioxide gas and, depending on the circumstances, on the condensation (polymerization) among a plurality of molecules of the starting material.

It was found that these carbonated compounds of arginine decomposed in the presence of an acid to yield arginine and carbon dioxide gas. To effect such decomposition, all that is needed is to bring the carbonated compounds of arginine in contact with an acid solution. But, to make use of this property of the carbonated compounds of arginine, the best way seems to be to mix, in solid form, these carbonated compounds, on the one hand, and an acid, such as citric acid, on the other. Bringing this mixture into contact with water triggers the decomposition reaction of the carbonated compounds, with the formation of carbon dioxide gas and the release of arginine.

The toxicity of arginine is known to be very low, and the same is true of the carbonated compounds of arginine.

When the pharmaceutical compositions according to the invention are intended to put into practice only the pharmacological properties of arginine, the following can be mentioned as possible indications:

- reproteinization in infants, indicated because it also has an anti-hyperammonemia action. Identical indication in adults in cases of muscular dystrophy, myasthenia, poliomyelitis, cachexia;
- in geriatrics: asthenia, psychasthenia, psychosexual disorders, anorexia;
- in surgery: as a complement to the infusion of amino acids;
- in male patients: oligospermia, impotence;
- in hepatic patients: disorders associated with alcoholic hepatitis, toxic hepatitis and, among other factors, because of the anti-hyperammonemia effect; hepatic encephalopathies;
- in dietetics: hyperproteinemia diets, complement to anabolic steroid therapy.

CLAIMS

1. Effervescent excipient without alkaline-earth metals for effervescent tablets of use in pharmacy and the like, characterized in that it consists of carbonated derivatives of arginine and a solid acid soluble in water.
2. Excipient according to claim 1, characterized in that the carbonated derivatives of arginine are prepared in the following manner:
 - preparation of as concentrated an aqueous solution of arginine as possible;
 - passage of carbon dioxide gas through this solution by adding, preferably simultaneously, arginine and carbon dioxide gas until a viscous solution is obtained;
 - desiccation of the said viscous solution;
 - reduction to powder.
3. Excipient according to claim 2, characterized in that said desiccation is effected at 60-90°C by thin-layer apparatus or by lyophilization.
4. Excipient according to claims 1 through 3, characterized in that the said acid is citric acid.
5. Effervescent tablets without alkaline-earth metals, characterized in that they contain an effervescent excipient according to any of claims 1 through 4.

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

EG 5
2 547 501

②① N° d'enregistrement national :

83 09918

⑤① Int Cl³ : A 61 K 47/00, 9/46.

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 15 juin 1983.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : Société anonyme dite : LABORATOIRES
D'OPOCHIMIOThERAPIE. — FR.

⑦② Inventeur(s) : Jean-Claude Donzeau.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 51 du 21 décembre 1984.

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Beau de Loménie.

⑤④ Excipient effervescent, sans alcalino-terreux, contenant des composés carbonatés de l'arginine et un acide, et comprimés effervescents correspondants.

⑤⑦ L'excipient consiste en dérivés carbonatés de l'arginine
associés à un acide.

Les dérivés carbonatés sont obtenus par barbotage de CO₂
dans une solution aqueuse d'arginine.

Comprimés sans alcalino-terreux, libérant de l'arginine.

FR 2 547 501 - A1

Excipient effervescent, sans alcalino-terreux, contenant des composés carbonatés et un acide et comprimés effervescents correspondants.

La présente invention concerne des comprimés effervescents utiles en pharmacie, contenant des composés carbonatés de l'arginine.

5 Il peut être intéressant de disposer de comprimés effervescents ne comportant ni ions alcalins ni ions alcalino-terreux. Il peut être par ailleurs intéressant de disposer de médicaments effervescents contenant de l'arginine, cet acide aminé étant utilisé seul ou en association avec d'autres principes actifs connus compatibles.

10 La présente invention vise des compositions pharmaceutiques qui se présentent sous forme de produits effervescents (tels que comprimés) et qui contiennent, comme excipient effervescent des composés carbonatés de l'arginine et un acide.

15 Il a été trouvé que, par réaction de l'arginine avec du gaz carbonique, on pouvait obtenir des dérivés carbonatés de l'arginine et que ces dérivés pouvaient, en contact avec de l'eau acide, se décomposer en donnant naissance, d'une part, à de l'arginine et, d'autre part, à du gaz carbonique, lequel, en se dégageant, confère au produit un caractère effervescent. Ainsi, il a été trouvé qu'en associant, 20 dans une composition pharmaceutique solide, ladite arginine carbonatée avec un acide solide, tel que l'acide citrique, il était possible de réaliser des compositions pharmaceutiques effervescentes libérant de l'arginine. Bien évidemment, lesdites compositions pharmaceutiques peuvent comporter des principes actifs autres que l'arginine, auquel cas 25 les composés carbonatés de l'arginine de l'invention ne seraient utilisés que comme un moyen commode pour réaliser des comprimés effervescents exempts d'ions alcalins ou alcalino-terreux.

30 La préparation des dérivés carbonatés de l'arginine s'effectue en mettant en contact de l'arginine avec du gaz carbonique sous une forme quelconque. Le meilleur moyen pour réaliser cette mise en contact des réactifs consiste à opérer au sein d'un milieu liquide solvant de l'arginine ; ledit milieu est avantageusement de l'eau.

35 On sait que l'arginine est relativement peu soluble dans l'eau, mais il a été trouvé que la réaction de carbonatation de l'arginine telle que mentionnée ci-dessus donnait naissance à des composés carbonatés de l'arginine qui sont plus solubles dans l'eau que l'arginine.

On va donc préparer les dérivés carbonatés de l'arginine en réalisant tout d'abord une solution aqueuse aussi concentrée que possible en arginine puis en amenant du gaz carbonique dans cette solution aqueuse et en ajoutant progressivement et simultanément, de préférence, de l'arginine et du gaz carbonique jusqu'à obtention d'une solution visqueuse relativement concentrée en produits carbonatés de l'arginine. Ladite solution visqueuse est alors desséchée et le produit solide obtenu est réduit en poudre.

Pour augmenter la solubilité de l'arginine et/ou de l'arginine carbonatée dans l'eau, il peut être utile de chauffer légèrement le milieu, par exemple jusque vers 35 à 45°C.

Pour réaliser la dessiccation de la solution visqueuse obtenue, on peut utiliser n'importe quel procédé connu pour la dessiccation de produits de ce type, à condition que le procédé ne conduise pas ni à une décomposition des produits carbonatés de l'arginine ni à une décomposition de l'arginine. On réalisera, par exemple, cette dessiccation par des appareils à couche mince à une température de l'ordre de 60 à 90°C ou par lyophilisation.

Les composés carbonatés de l'arginine ainsi obtenus sont probablement des mélanges de divers produits (isomères par exemple) qui résultent de la réaction des fonctions amines du produit de départ sur le gaz carbonique et éventuellement de condensations (polymérisations) de plusieurs molécules du produit de départ entre elles.

Il a été trouvé que ces composés carbonatés de l'arginine se décomposaient, en présence d'un acide, pour donner naissance à de l'arginine et à du gaz carbonique. Pour réaliser cette décomposition, il suffit de mettre en contact les composés carbonatés de l'arginine avec une solution acide. Mais, pour utiliser cette propriété des composés carbonatés de l'arginine, le meilleur moyen paraît être de mélanger sous forme solide, d'une part, ces composés carbonatés et, d'autre part, un acide tel que l'acide citrique. La mise en contact dudit mélange avec de l'eau provoque la réaction de décomposition des composés carbonatés avec production de gaz carbonique et libération d'arginine.

On sait que la toxicité de l'arginine est très faible, il en est de même pour les composés carbonatés de l'arginine.

Lorsque les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont prévues pour mettre en oeuvre les seules propriétés pharmacologiques de l'arginine, on peut mentionner comme indications possibles :

- reprotéinisation chez le nourrisson, indiquée parce que possédant en plus une activité antiammoniaémique. Indication identique chez l'adulte en cas de dystrophie musculaire, myasthénie, polyomyélite, cachexie ;
- en gériatrie : asthénie, psycasthénie, troubles psycho-sexuels, anorexie ;
- 10 - en chirurgie : complément de perfusion d'acides aminés ;
- chez le mâle : oligospermie, impuissance ;
- chez l'hépatique : troubles de l'hépatite éthylique, des hépatites toxiques et, entre autres, à cause de l'effet antiammoniaémique : les encéphalopathies hépatiques ;
- 15 - diététique : régime hyperprotéinique, complément du traitement par stéroïdes anabolisants.

REVENDICATIONS

1 - Excipient effervescent, sans alcalino-terreux, pour comprimés effervescents utiles en pharmacie, et analogues caractérisé en ce qu'il consiste en dérivés carbonatés de l'arginine et en un acide solide soluble dans l'eau.

2 - Excipient selon la rev. 1 caractérisé en ce que les dérivés carbonatés de l'arginine sont préparés de la manière suivante :

- préparation d'une solution aqueuse d'arginine aussi concentrée que possible. ;
- passage de gaz carbonique dans cette solution en ajoutant de préférence simultanément de l'arginine et du gaz carbonique jusqu'à obtention d'une solution visqueuse ;
- dessiccation de ladite solution visqueuse ;
- réduction en poudre.

3 - Excipient selon la rev. 2, caractérisé en ce que ladite dessiccation est réalisée par des appareils à couche mince à 60 - 90°C ou par lyophilisation.

4 - Excipient selon l'une quelconque des rev. 1 à 3, caractérisé en ce que ledit acide est l'acide citrique.

5 - Comprimés effervescents sans alcalino-terreux caractérisés en ce qu'ils contiennent un excipient effervescent selon l'une quelconque des rev. 1 à 4.
